

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-300977

(43)Date of publication of application : 21.10.2003

---

(51)Int.Cl. C07D473/06  
A61K 31/522  
A61P 1/02  
A61P 1/04  
A61P 1/14  
A61P 3/04  
A61P 3/10  
A61P 13/08  
A61P 19/02  
A61P 29/00  
A61P 31/18  
A61P 35/04  
A61P 37/00  
A61P 37/06  
A61P 41/00  
A61P 43/00

---

(21)Application number : 2002-108377 (71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 10.04.2002 (72)Inventor : NAKAHIRA HIROYUKI

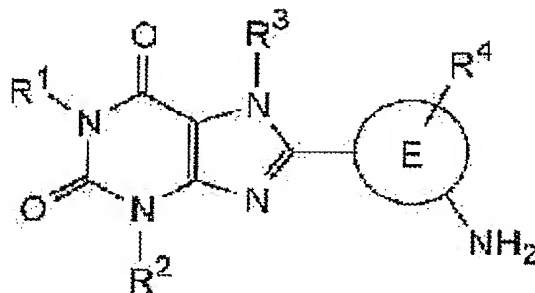
---

## (54) XANTHINE DERIVATIVE

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound with high DPP-IV inhibitory activity or improved safety, toxicity, etc.

SOLUTION: The xanthine derivative is represented by formula [ring E is a six-membered or seven-membered hydrocarbon ring or a six-membered or seven-membered hetero ring or the like; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each a hydrogen atom, an alkyl which may be substituted or the like; R<sup>3</sup> is an aryl which may be substituted, an arylalkyl which may be substituted or the like; one or two R<sup>4</sup>s may exist and are each independently a hydrogen atom, an alkyl which may be substituted or the like], its prodrug or their



pharmaceutically acceptable salts.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-300977

(P2003-300977A)

(43)公開日 平成15年10月21日(2003.10.21)

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup>             | 識別記号 | F I            | テーマコード*(参考) |
|--------------------------------------|------|----------------|-------------|
| C 0 7 D 473/06                       |      | C 0 7 D 473/06 | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 K 31/522                       |      | A 6 1 K 31/522 |             |
| A 6 1 P 1/02                         |      | A 6 1 P 1/02   |             |
| 1/04                                 |      | 1/04           |             |
| 1/14                                 |      | 1/14           |             |
| 審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 18 頁) 最終頁に続く |      |                |             |

(21)出願番号 特願2002-108377(P2002-108377)

(22)出願日 平成14年4月10日(2002.4.10)

(71)出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72)発明者 中平 博之

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(74)代理人 100121588

弁理士 五十部 穰

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01

MA04 NA14 ZA66 ZA67 ZA68

ZA70 ZA81 ZA96 ZA97 ZB02

ZB08 ZB15 ZB21 ZB26 ZC20

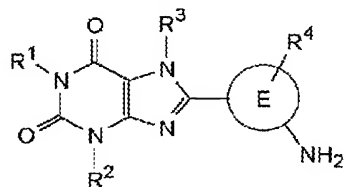
ZC35 ZC41 ZC55

(54)【発明の名称】 キサンチン誘導体

(57)【要約】

【課題】 DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物の提供。

【解決手段】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

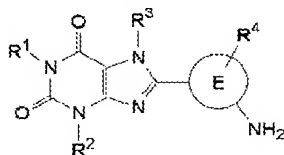


[式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環等を表す。R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、置換されてもよいアルキル等を表す。R<sup>3</sup> は置換されてもよいアリール、置換されてもよい1-アリールアルキル等を表す。R<sup>4</sup> は1つまたは2つあってよく、独立して水素原子、置換されてもよいアルキル等を表す。]

1

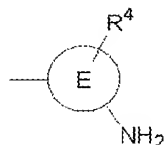
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

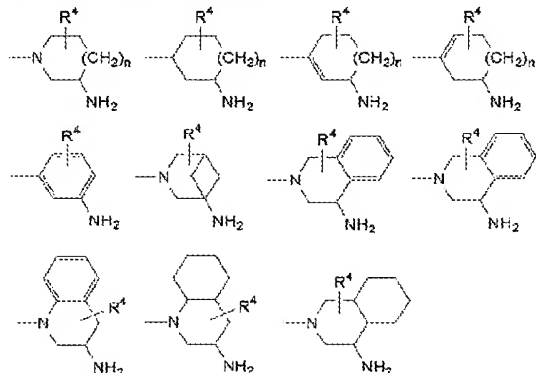


〔式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表す。ここで、該炭化水素環および該ヘテロ環は架橋してもよく、あるいは炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。R<sup>1</sup>は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニルまたは置換されてもよいシクロアルキルを表す。R<sup>2</sup>は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニルまたは置換されてもよいアルキニルを表す。R<sup>3</sup>は置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい1-アリールアルキル、置換されてもよい1-ヘテロアリールアルキル、置換されてもよい1-アルケニルまたは置換されてもよい1-(1-シクロアルケニル)アルキルを表す。R<sup>4</sup>は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアミノまたは置換されてもよいアリールを表す。〕

【請求項2】 式：

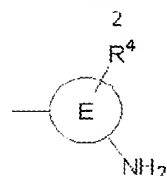


で表される基が、下記式のいずれかで示される基である請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

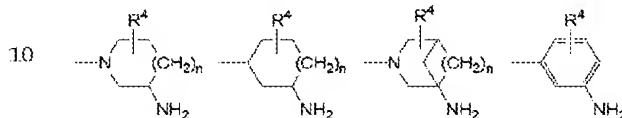


〔式中、R<sup>4</sup>は請求項1における意義と同義である。nは1または2を表す。〕

【請求項3】 式：



で表される基が、下記式のいずれかで示される基である請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



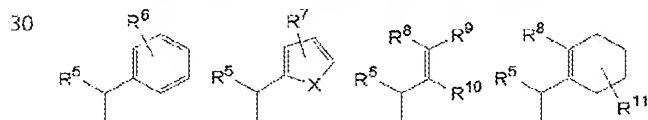
〔式中、R<sup>4</sup>は請求項1における意義と同義である。nは1または2を表す。〕

【請求項4】 環Eがピペリジン、アゼパン、シクロヘキサン、シクロヘプタンまたはベンゼンである請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項5】 R<sup>1</sup>が水素原子、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルケニルまたはC<sub>1-3</sub>-アルキニルである請求項1～4のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項6】 R<sup>2</sup>が水素原子、C<sub>1-3</sub>-アルキル、アリルまたはプロパルギルである請求項1～5のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

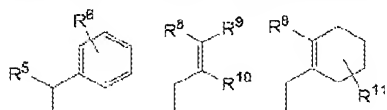
【請求項7】 R<sup>3</sup>が下記式のいずれかの基である請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、Xは、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-または-N(R<sup>12</sup>)-を表す。R<sup>5</sup>は水素原子またはC<sub>1-3</sub>-アルキルを表す。R<sup>6</sup>は2位および/または3位に1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよいC<sub>1-3</sub>-アルキル、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、シアノまたはメチレンジオキシを表す。R<sup>7</sup>は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよいC<sub>1-3</sub>-アルキル、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>-アルコキシまたはシアノを表す。R<sup>8</sup>はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。R<sup>9</sup>は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。R<sup>10</sup>は水素原子、メチルまたはエチルを表す。R<sup>11</sup>は1つまたは2つ存在し、水素原子またはC<sub>1-3</sub>-アルキルを表す。R<sup>12</sup>は水素原子またはC<sub>1-3</sub>-アルキルを表す。〕

【請求項8】 R<sup>3</sup>が下記式のいずれかの基である請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロ

ドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



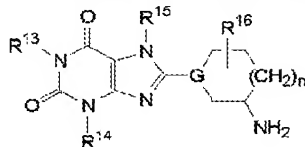
〔式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、請求項7における意義と同義である。〕

【請求項9】  $R^3$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、3-クロロ-2-ブチルまたはブニルである請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

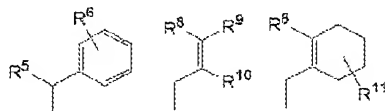
【請求項10】 アミノ基が結合している原子が  $sp^3$  炭素原子であり、 $R^4$  がメチルまたはエチルであって、その炭素原子に結合している請求項1～9のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項11】  $R^4$  が水素原子である請求項1～9のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項12】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、 $R^{13}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルケニルまたは  $C_{3-6}$  アルキニルを表す。 $R^{14}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、アリルまたはプロパルギルを表す。 $R^{15}$  は下記式のいずれかの基を表す。〕



( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、請求項7における意義と同義である。)  $R^{16}$  は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子もしくは  $C_{1-6}$  アルキルを表すか、またはメチレンもしくはエチレンとなってGを含む環を構成する炭素原子の1つと結合する。 $n$  は1または2を表す。Gは窒素原子またはメチンを表す。〕

【請求項13】 Gが窒素原子である請求項12記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項14】  $n$  が1である請求項12または13記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項15】  $R^{16}$  がメチルまたはエチルであって、アミノ基が結合している炭素原子に結合している請求項12～14のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項16】  $R^{14}$  が水素原子である請求項12～14のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項17】 請求項1～16のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなる医薬。

【請求項18】 請求項1～16のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなるジベプチルジペプチダーゼ-IV阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として有用な新規なキサンチン誘導体に関する。より詳しくは、ジベプチルジペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規なキサンチン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジベプチドを水解遊離するジベプチルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド (PP) およびニューロペプチド Y (NPY) 等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、パソアクティブインテスティナルポリペプチド (VIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド (GIP) および成長ホルモン分泌促進因子 (GRF) 等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている (J. Langner and S. Ansorge 編集 "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2", Advances in Experimental Medicine and Biology Vol.477)。DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸 (His-Ala) を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている (L.B. Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol.318, p429-435, 1996)。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度の上昇が期待される (T.J. Kiefferら, Endocrinology, Vol.136, p3585-3596, 1995)。GL

P-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、DPP-IV阻害による血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされると期待され、2型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）の治療における有効性が期待される（R.A.Pedersonら、Diabetes Vol.47, p1253-1258, 1998）。種々のDPP-IV阻害剤が報告（WO 98/19998、WO 00/34241、WO 99/38501等）されており、WO 02/02560では、ピペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP IV阻害剤として有効であることが報告されている。

【0003】

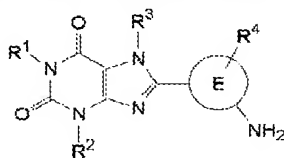
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、アミノ基を特定の位置に有するキサンチン誘導体が、高いDPP-IV阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、以下の通りである。 30

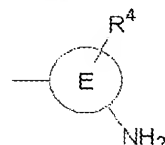
〔1〕 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



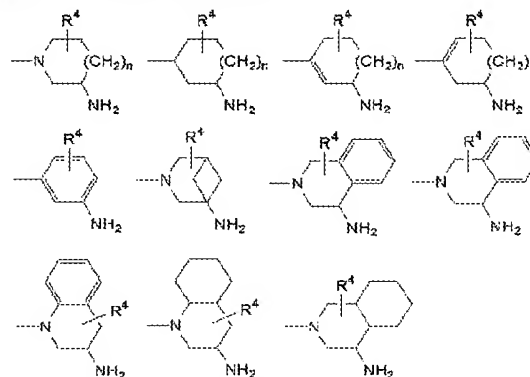
〔式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表す。ここで、該炭化水素環および該ヘテロ環は架橋してもよく、あるいは炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。R<sup>1</sup>は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニルまたは置換されてもよいシクロアルキルを表す。R<sup>2</sup>は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニルまたは置換されてもよいアルキニルを表す。R<sup>3</sup>は置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい1-アリールアルキル、置換されてもよい1-ヘテロアリールアルキル、置換されてもよい2-アル

ケニルまたは置換されてもよい1-(1-シクロアルケニル)アルキルを表す。R<sup>4</sup>は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアミノまたは置換されてもよいアリールを表す。]

【0006】〔2〕 式：

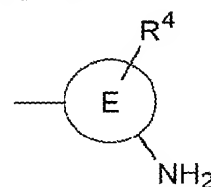


で表される基が、下記式のいずれかで示される基である〔1〕記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

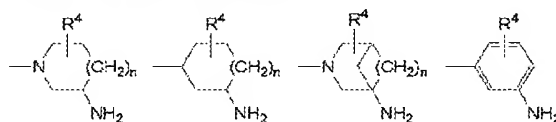


〔式中、R<sup>4</sup>は前記と同義である。nは1または2を表す。]

【0007】〔3〕 式：



で表される基が、下記式のいずれかで示される基である〔1〕記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、R<sup>4</sup>は前記と同義である。nは1または2を表す。]

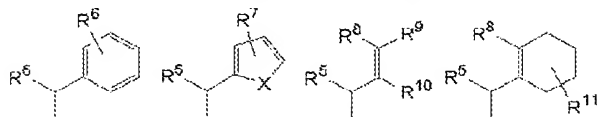
〔4〕 環Eがピペリジン、アゼパン、シクロヘキサン、シクロヘプタンまたはベンゼンである〔1〕記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0008】〔5〕 R<sup>1</sup>が水素原子、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニルまたはC<sub>3</sub>-6アルキニルであ

る[1]～[4]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

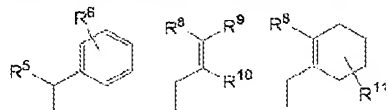
[6]  $R^2$  が水素原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルキル、アリルまたはプロパルギルである[1]～[5]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[7]  $R^3$  が下記式のいずれかの基である[1]～[6]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



[式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-N(R^{12})-$ を表す。 $R^5$ は水素原子または $C_1$ - $\alpha$ アルキルを表す。 $R^6$ は2位および/または3位に1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよい $C_1$ - $\alpha$ アルキル、ハロゲン原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルコキシ、シアノまたはメチレンジオキシを表す。 $R^7$ は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよい $C_1$ - $\alpha$ アルキル、ハロゲン原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルコキシまたはシアノを表す。 $R^8$ はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。 $R^9$ は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。 $R^{10}$ は水素原子、メチルまたはエチルを表す。 $R^{11}$ は1つまたは2つ存在し、水素原子または $C_1$ - $\alpha$ アルキルを表す。 $R^{12}$ は水素原子または $C_1$ - $\alpha$ アルキルを表す。]

[8]  $R^3$  が下記式のいずれかの基である[1]～[6]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



[式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、前記と同義である。]

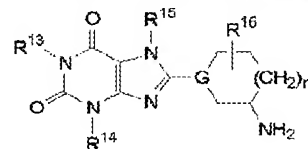
[0009] [9]  $R^3$  が $C_1$ - $\alpha$ アルキル、 $C_1$ - $\alpha$ アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、3-クロロ-2-ブテニルまたはプレニルである[1]～[6]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[10] アミノ基が結合している原子が $sp^3$ 炭素原子であり、 $R^4$ がメチルまたはエチルであって、その炭素原子に結合している[1]～[9]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

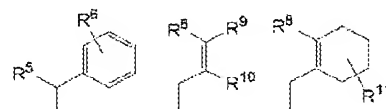
[11]  $R^4$ が水素原子である[1]～[9]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたは

それらの薬学上許容される塩。

[12] 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



[式中、 $R^{13}$ は水素原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルキル、 $C_1$ - $\alpha$ アルケニルまたは $C_3$ - $\alpha$ アルキニルを表す。 $R^{14}$ は水素原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルキル、アリルまたはプロパルギルを表す。 $R^{15}$ は下記式のいずれかの基を表す。



( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、前記と同義である。)  $R^{16}$ は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子もしくは $C_1$ - $\alpha$ アルキルを表すか、またはメチレンもしくはエチレンとなってGを含む環を構成する炭素原子の1つと結合する。 $n$ は1または2を表す。 $G$ は窒素原子またはメチンを表す。]

[13]  $G$ が窒素原子である[12]記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[14]  $n$ が1である[12]または[13]記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[15]  $R^{16}$ がメチルまたはエチルであって、アミノ基が結合している炭素原子に結合している[12]～[14]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[16]  $R^{14}$ が水素原子である[12]～[14]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[17] [1]～[16]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなる医薬。

[18] [1]～[16]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなるジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

[0010] 「6員もしくは7員の炭化水素環」としては、飽和または不飽和の6員もしくは7員の炭化水素環が挙げられる。飽和6員もしくは7員の炭化水素環としては、具体的にはシクロヘキサンおよびシクロヘプタンが挙げられる。不飽和6員もしくは7員の炭化水素環としては、具体的にはシクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン等

が挙げられる。6員もしくは7員の炭化水素環のアミノ基の好ましい置換位置としては、3位が挙げられる。

【0011】「6員もしくは7員のヘテロ環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられる。具体的には、ピペリジン、アゼパン、ピペラジン、モルホリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、トリアジン、チアジアジン、ジチアジアジン等が挙げられる。好ましい6員もしくは7員のヘテロ環としては、飽和6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられ、さらに好ましくは、含窒素飽和6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられ、その中で特に好ましい具体例としては、ピペリジン、アゼパン等が挙げられる。含窒素飽和6員もしくは7員のヘテロ環である場合は、ヘテロ環のキサンチンへの結合位置としては、窒素原子が挙げられる。また、アミノ基の好ましい置換位置としては、キサンチンとの結合位置から2つ目の位置(β位)が挙げられる。

【0012】環Eにおける6員もしくは7員の炭化水素環および6員もしくは7員のヘテロ環は架橋してもよい。架橋基としては、例えばC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレン鎖(メタン、エタン、プロパン、ブタン等)、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>アルケニレン鎖(エテン、プロペン、ブテン等)等が挙げられ、好ましくはメタン、エタン等が挙げられる。架橋の位置としては、特に限定はないが、例えば、アミノ基が結合する炭素原子およびその炭素原子のβ位等が挙げられる。

【0013】環Eにおける6員もしくは7員の炭化水素環および6員もしくは7員のヘテロ環は、さらに炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。縮合する炭化水素環としては、例えば5～7員の飽和または不飽和の炭化水素環が挙げられ、具体的にはベンゾ、シクロペンタン、シクロヘキサノ、シクロヘプタノ、シクロペンテノ、シクロヘキセノ、シクロヘプテノ等が挙げられる。縮合するヘテロ環としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5～7員の飽和または不飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、フラン、チエノ、ピロロ、ピラゾロ、ピリド等が挙げられる。

【0014】「アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル等が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル等が挙げられる。好ましいアルキルとしては、直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルが挙げられ、特に好ましくはメチル、エチルが挙げられる。「アルケニル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル等が挙げられ、具体的にはビニル、1-プロペニル、2-ブ

ロベニル、3-ペンテニル等が挙げられる。好ましいアルケニルとしては、直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニルが挙げられる。ただし、アルケニルが炭素原子以外の原子に結合する場合は、アルケニルは直鎖または分枝鎖のC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>アルケニルが好ましく、特に好ましくはアリルが挙げられる。「アルキニル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル等が挙げられ、具体的にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル等が挙げられる。好ましいアルキニルとしては、直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニルが挙げられる。ただし、アルキニルが炭素原子以外の原子に結合する場合は、アルキニルは直鎖または分枝鎖のC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>アルキニルが好ましく、特に好ましくはプロパルギルが挙げられる。「シクロアルキル」としては、例えばC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>のシクロアルキルが挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0015】「置換アルキル」、「置換アルケニル」および「置換アルキニル」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、シアノ等が挙げられる。「置換シクロアルキル」における置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、シアノ等が挙げられる。

【0016】「アルコキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ等が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-エチルブトキシ等が挙げられる。好ましいアルコキシとしては、直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシが挙げられる。「アルケニルオキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニルオキシ等が挙げられ、具体的にはビニルオキ



シ、1-プロベニルオキシ、2-プロベニルオキシ、3-ベン  
 テニルオキシ等が挙げられる。好ましいアルケニルオキ  
 シとしては、アリルオキシが挙げられる。「アルキニル  
 オキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-。アル  
 キニルオキシが挙げられ、具体的にはエチニルオキシ、  
 1-プロビニルオキシ、2-プロビニルオキシ、3-ブチ  
 ニルオキシ等が挙げられる。好ましいアルキニルオキシ  
 としては、プロパルギルオキシが挙げられる。「アルカ  
 ノイル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-。アル  
 カノイル等が挙げられ、具体的にはホルミル、アセ  
 チル、プロパノイル、ブタノイル等が挙げられる。「ハ  
 ロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、  
 臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。「置換アミノ」  
 における置換基としては、例えばアルキル、アルカノ  
 イル等が挙げられ、これらの置換基が1または2個独立し  
 て置換してもよい。

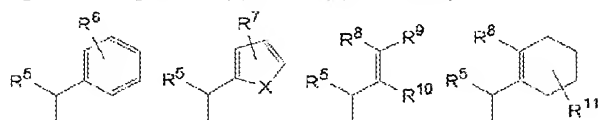
【0017】「アリール」としては、例えばC<sub>6</sub>-。アリー  
 ルが挙げられ、具体的にはフェニル、1-ナフチ  
 ル、2-ナフチル等が挙げられる。「置換アリール」にお  
 ける置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アル  
 キニル、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、メチレ  
 ンジオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アル  
 カノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいア  
 ミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、  
 カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの  
 置換基が1または複数個独立して置換してもよい。R<sup>3</sup>  
 における好ましい置換基としては、ハロゲン置換されて  
 もよいC<sub>1</sub>-。アルキル、ハロゲン原子、アルコキシ、  
 シアノ、メチレンジオキシ等が挙げられ、さらに好まし  
 くは、C<sub>1</sub>-。アルキル、C<sub>1</sub>-。アルコキシ、塩素原子、  
 臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特に好まし  
 くは、C<sub>1</sub>-。アルキルが挙げられる。R<sup>3</sup>における好ま  
 しい置換基の置換位置としては、2位および/または3  
 位が挙げられ、特に好ましい位置としては、2位が挙げ  
 られる。「置換1-アリールアルキル」における置換基と  
 しては、置換アリールの置換基と同じものが挙げられ  
 る。

【0018】「ヘテロアリール」としては、例えば窒素  
 原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選  
 ばれる1~3個のヘテロ原子を含む5員または6員のヘ  
 テロアリールが挙げられる。そのうち、5員ヘテロア  
 リールの具体例としては、フリル、チエニル、イソキサ  
 ゴリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フ  
 ラザニル等が挙げられる。6員ヘテロアリールの具体例  
 としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリ  
 ダジニル、トリアジニル等が挙げられる。好ましいヘテ  
 ロアリールとしては、フリル、チエニル等が挙げられ  
 る。「置換ヘテロアリール」の置換基としては、例えば  
 アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水  
 酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキ

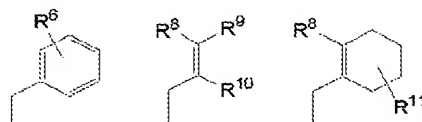
シ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されても  
 よいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シ  
 アノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、こ  
 れらの置換基が1または複数個独立して置換してもよ  
 い。R<sup>3</sup>における好ましい置換基としては、ハロゲン置  
 換されてもよいC<sub>1</sub>-。アルキル、ハロゲン原子、アル  
 コキシ、シアノ、メチレンジオキシ等が挙げられ、さら  
 に好ましくは、C<sub>1</sub>-。アルキル、C<sub>1</sub>-。アルコキ  
 シ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特  
 に好ましくは、C<sub>1</sub>-。アルキルが挙げられる。「置換  
 1-ヘテロアリールアルキル」における置換基としては、  
 置換ヘテロアリールの置換基と同じものが挙げられる。

【0019】「置換2-アルケニル」および「置換1-シク  
 ロアルケニル」における置換基としては、例えばアルキ  
 ル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、  
 アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アル  
 カノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいア  
 ミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、  
 カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの  
 置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ま  
 しい置換基としては、アルキル、ハロゲン原子、アルコ  
 キシ等が挙げられ、特に好ましくは、C<sub>1</sub>-。アルキ  
 ル、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

【0020】R<sup>3</sup>の好ましい例としては、



[式中、X、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> お  
 よびR<sup>11</sup>は、前記と同義である。]が挙げられ、さら  
 に好ましくは、

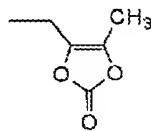


[式中、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> およびR<sup>11</sup>は、前  
 記と同義である。]が挙げられる。特に好ましくは、C<sub>1</sub>-  
 。アルキル、C<sub>1</sub>-。アルコキシ、塩素原子、臭素  
 原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、  
 3-クロロ-2-ブテニルおよびブテニル等が挙げられる。  
 この中で、R<sup>3</sup>の好ましい例としては、C<sub>1</sub>-。アルキ  
 ル、C<sub>1</sub>-。アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチ  
 ル、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、さらに好まし  
 くは、C<sub>1</sub>-。アルキル等が挙げられ、特に好ましくは、  
 メチル、エチル、塩素原子が挙げられる。好ましい位置  
 としては2位が挙げられる。R<sup>3</sup>の好ましい例として  
 は、メチル、エチル、塩素原子等が挙げられ、R<sup>3</sup>の好  
 ましい例としては、水素原子、メチル、エチル、塩素原  
 子等が挙げられる。

13

【0021】「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明のキサンチン誘導体を再生することができるものが挙げられる。具体的には、例えばキサンチン誘導体のアミノ基： $-\text{NH}_2$  が、 $-\text{NHX}$ に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、Xは、以下の意義を有する。

(1)



10

(2)  $-\text{COR}^{17}$ (3)  $-\text{COO}-\text{CR}^{18}(\text{R}^{19})-\text{OCOR}^{20}$ (4)  $-\text{COOR}^{21}$ 

[ $\text{R}^{17}$  は水素原子、アルキルまたはアリールを表す。 $\text{R}^{18}$  および  $\text{R}^{19}$  は独立して水素原子またはアルキルを表す。 $\text{R}^{20}$  は水素原子、アルキル、アリールまたはベンジルを表す。 $\text{R}^{21}$  は、アルキルまたはベンジルを表す。] 好ましいXとしては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、 $\text{R}^{18}$  が水素原子であり、 $\text{R}^{19}$  が水素原子、メチルまたはエチルであり、 $\text{R}^{20}$  が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる(J. Med. Chem. 35, 4727(1992), WO 01/40180等)。

【0022】本発明のキサンチン誘導体等は、徐放性製剤とすることも好ましい。その製剤としては、例えば、以下の書籍に記載のものが挙げられ、その記載に従って、製造することができる。

「粒子設計と製剤技術」薬業時報社 川島嘉明編 1993年  
「生物学的利用能」ソフトサイエンス社 永井恒司、園部尚、森下亘通、山崎恒義編 1988年

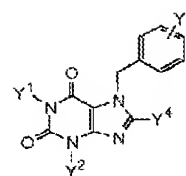
「新・ドラッグデリバリーシステム」シーエムシー社 永井恒司監修 2000年

「CONTROLLED DRUG RELEASE OF ORAL DOSAGE FORMS」ELIS HORWOOD社 JEAN-MAURICE VERGNAUD 1993年

【0023】「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、あるいは酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。また、本発明には、キサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。

【0024】本発明のキサンチン誘導体の好ましい例として、下記の化合物が例示できる。下表において用いられているD1～D22は、下表の末尾に記載する各置換基を意味する。

14



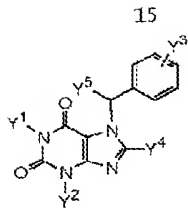
| No. | Y <sup>1</sup>                    | Y <sup>2</sup>                | Y <sup>3</sup>                  | Y <sup>4</sup> |
|-----|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|
| 1   | CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>               | H                               | D1             |
| 2   | CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>               | 2-CH <sub>3</sub>               | D1             |
| 3   | H                                 | CH <sub>3</sub>               | 2-Br                            | D1             |
| 4   | H                                 | CH <sub>3</sub>               | 3-CH <sub>3</sub>               | D1             |
| 5   | H                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2-I                             | D1             |
| 6   | CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>               | 2-F                             | D1             |
| 7   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | CH <sub>3</sub>               | 3-F                             | D1             |
| 8   | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | CH <sub>3</sub>               | 2-Cl                            | D1             |
| 9   | H                                 | CH <sub>3</sub>               | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | D1             |
| 10  | H                                 | CH <sub>3</sub>               | 3-Br                            | D1             |
| 11  | iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | CH <sub>3</sub>               | 3-Cl                            | D1             |
| 12  | H                                 | CH <sub>3</sub>               | 2-CF <sub>3</sub> O             | D1             |
| 13  | H                                 | CH <sub>3</sub>               | 2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | D1             |
| 14  | H                                 | CH <sub>3</sub>               | 2-CN                            | D1             |
| 15  | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | CH <sub>3</sub>               | 2-CH <sub>3</sub> O             | D1             |

【0025】

| No. | Y <sup>1</sup>                                      | Y <sup>2</sup>                | Y <sup>3</sup>                      | Y <sup>4</sup> |
|-----|---|-------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 16  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 2-iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | D1             |
| 17  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | D1             |
| 18  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2-CF <sub>3</sub>                   | D1             |
| 19  | H   | CH <sub>3</sub>               | 3-CH <sub>3</sub> O                 | D1             |
| 20  | H   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 3-CN                                | D3             |
| 21  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 2-CF <sub>3</sub>                   | D1             |
| 22  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                       | CH <sub>3</sub>               | 2,6-(Cl) <sub>2</sub>               | D1             |
| 23  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 2,3-(Cl) <sub>2</sub>               | D1             |
| 24  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | D1             |
| 25  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2,3-OCH <sub>2</sub> O              | D1             |
| 26  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2-Cl                                | D2             |
| 27  | H   | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 2-CH <sub>3</sub>                   | D3             |
| 28  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>               | 2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | D4             |
| 29  | CH <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>                | CH <sub>3</sub>               | 2-CN                                | D5             |
| 30  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 2-CH <sub>3</sub> O                 | D2             |

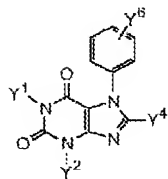
【0026】

50



| No. | Y <sup>1</sup>                                      | Y <sup>2</sup>                | Y <sup>3</sup>                  | Y <sup>4</sup> | Y <sup>5</sup>                |
|-----|---|-------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------------------------|
| 31  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | H                               | D1             | CH <sub>3</sub>               |
| 32  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 3-CF <sub>3</sub>               | D1             | CH <sub>3</sub>               |
| 33  | H   | CH <sub>3</sub>               | 3-Br                            | D1             | CH <sub>3</sub>               |
| 34  | H   | CH <sub>3</sub>               | H                               | D1             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| 35  | H   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2-CF <sub>3</sub>               | D1             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| 36  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 2-Br                            | D1             | CH <sub>3</sub>               |
| 37  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 2-CH <sub>3</sub> O             | D1             | CH <sub>3</sub>               |
| 38  | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>               | 2-Cl                            | D1             | CH <sub>3</sub>               |
| 39  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2-CH <sub>3</sub>               | D1             | CH <sub>3</sub>               |
| 40  | cycloC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>               | 3-Br                            | D6             | CH <sub>3</sub>               |
| 41  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                       | CH <sub>3</sub>               | 3-Cl                            | D7             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| 42  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2-CF <sub>3</sub> O             | D7             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| 43  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | D8             | CH <sub>3</sub>               |
| 44  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2-CN                            | D9             | CH <sub>3</sub>               |
| 45  | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                       | CH <sub>3</sub>               | 2-CH <sub>3</sub> O             | D10            | CH <sub>3</sub>               |

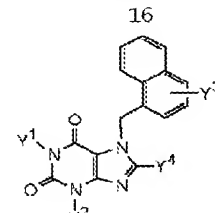
【0027】



| No. | Y <sup>1</sup>  | Y <sup>2</sup>                | Y <sup>3</sup>                  | Y <sup>4</sup> |
|-----|---|-------------------------------|---------------------------------|----------------|
| 46  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>               | H                               | D1             |
| 47  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>               | 3-CH <sub>3</sub>               | D1             |
| 48  | H   | CH <sub>3</sub>               | 3-Cl                            | D1             |
| 49  | H   | CH <sub>3</sub>               | 3-CH <sub>3</sub> O             | D1             |
| 50  | H   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2-CH <sub>3</sub>               | D1             |
| 51  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>               | 2-Cl                            | D1             |
| 52  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>               | 2-CH <sub>3</sub> O             | D1             |
| 53  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>               | 4-CH <sub>3</sub>               | D1             |
| 54  | H   | CH <sub>3</sub>               | 4-Cl                            | D1             |
| 55  | CH <sub>3</sub> CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>               | CH <sub>3</sub>               | 3-Br                            | D11            |
| 56  | CH <sub>3</sub> CH(NH <sub>2</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | CH <sub>3</sub>               | 3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | D12            |
| 57  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>               | 2-CF <sub>3</sub> O             | D13            |
| 58  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | D14            |
| 59  | H   | CH <sub>3</sub>               | 2-CN                            | D15            |
| 60  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                       | CH <sub>3</sub>               | 2-CH <sub>3</sub>               | D16            |

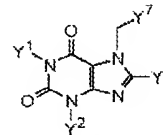
【0028】

10



| No. | Y <sup>1</sup>                | Y <sup>2</sup>                | Y <sup>3</sup>                  | Y <sup>4</sup> |
|-----|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|
| 61  | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | H                               | D1             |
| 62  | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | 8-Br                            | D1             |
| 63  | H                             | CH <sub>3</sub>               | 8-I                             | D1             |
| 64  | H                             | CH <sub>3</sub>               | 8-CH <sub>3</sub>               | D1             |
| 65  | H                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6-CH <sub>3</sub> O             | D1             |
| 66  | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | 5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | D1             |
| 67  | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | 5-I                             | D1             |
| 68  | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | 8-Cl                            | D17            |
| 69  | H                             | CH <sub>3</sub>               | 5-CH <sub>3</sub>               | D18            |
| 70  | H                             | CH <sub>3</sub>               | 6-F                             | D19            |
| 71  | H                             | CH <sub>3</sub>               | 7-Cl                            | D20            |
| 72  | H                             | CH <sub>3</sub>               | 8-CF <sub>3</sub> O             | D21            |
| 73  | H                             | CH <sub>3</sub>               | 6-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | D22            |
| 74  | H                             | CH <sub>3</sub>               | 6-CN                            | D3             |
| 75  | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | CH <sub>3</sub>               | 5-CH <sub>3</sub> O             | D5             |

20 【0029】

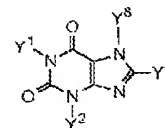


30

| No. | Y <sup>1</sup>  | Y <sup>2</sup>                | Y <sup>4</sup> | Y <sup>7</sup>               |
|-----|-----------------|-------------------------------|----------------|------------------------------|
| 76  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | D1             | 2-チエニル                       |
| 77  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | D1             | 3-メチル-2-チエニル                 |
| 78  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 3-クロロ-4-メチル-2-チエニル           |
| 79  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 2-フリル                        |
| 80  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | D1             | 4,5-ジメチル-2-フリル               |
| 81  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | D1             | 5-プロモ-2-フリル                  |
| 82  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | D1             | 3-メチル-2-フリル                  |
| 83  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | D1             | 1-メチル-2-フリル                  |
| 84  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 4'-メチル-1,1'-ビフェニル-2-イル       |
| 85  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 4'-トリフルオロメチル-1,1'-ビフェニル-2-イル |
| 86  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 2'-メチル-1,1'-ビフェニル-2-イル       |
| 87  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 2'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル      |
| 88  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 1-ヘキシル-2-イル                  |
| 89  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 1-ヘキシル-2-イル                  |
| 90  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | D1             | 3-プロモ-2-チエニル                 |

【0030】

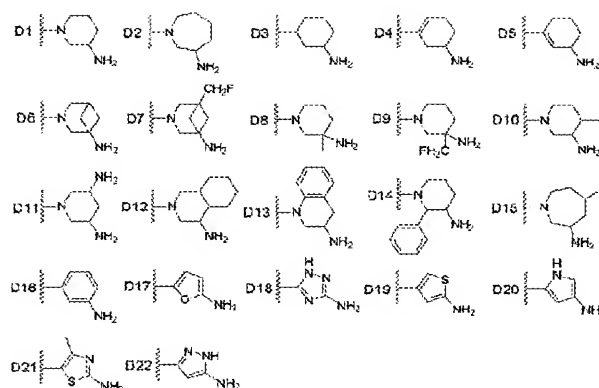
40



| No. | Y <sup>1</sup>  | Y <sup>2</sup>                | Y <sup>4</sup> | Y <sup>8</sup>                      |
|-----|-----------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------------|
| 91  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | D1             | 1-(1-ナフチル)エチル                       |
| 92  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 1-(2-フリル)エチル                        |
| 93  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | (2,6-ジメチルクロロヘキス-1-エン-1-イル)メチル       |
| 94  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | (2,3,6,6-テトラメチルクロロヘキス-1-エン-1-イル)メチル |
| 95  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | D1             | (2,6,8-トリメチルクロロヘキス-1-エン-1-イル)メチル    |
| 96  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 2,3-ジメチル-2-プロパニル                    |
| 97  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 2-メチル-3-クロロ-2-プロパニル                 |
| 98  | H               | CH <sub>3</sub>               | D1             | 3-メチル-2-プロパニル                       |

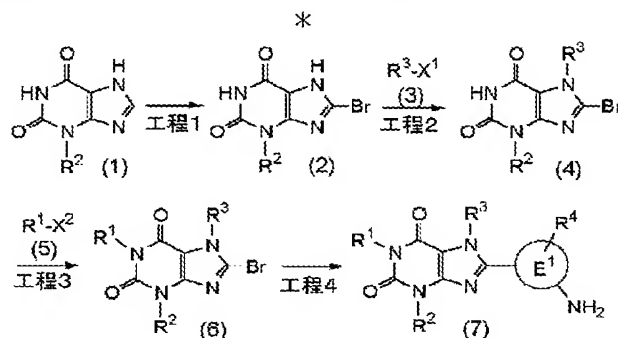
50 【0031】 D1～D22は、以下の各置換基を意味す

る。



【0032】本発明のキサンチン誘導体は、例えば下記の方法によって製造することができる。

#### 製法A



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同義である。環  $E^1$  は、6員もしくは7員の含窒素ヘテロ環を表し、その窒素原子でキサンチン骨格と結合する。該含窒素ヘテロ環はさらに炭化水素環またはヘテロ環と縮環してもよい。 $X^1$  および  $X^2$  は独立して、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたは  $p$ -トルエンスルホニルオキシ等を表す。〕

#### 【0033】1) 工程1

化合物(2)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、化合物(1)を臭素と反応させることで合成することができる(J. Heterocycl. Chem. 37,1033 (2000)、J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999)、J. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。添加物としては、酢酸ナトリウム等が挙げられ、その添加量としては化合物(1)に対して通常1~5当量が挙げられる。臭素の使用量としては、化合物(1)に対して通常1~3当量が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば水、アルコール(エタノール、メタノール、イソプロパノール等)、エーテル(1,4-ジオキサン等)、有機酸(酢酸、プロピオン酸等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約20~約50℃の範囲から選択することができる。

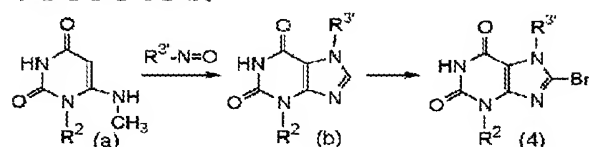
#### 【0034】2) 工程2

＊(環Eが環構成原子として窒素原子を有しており、その窒素原子でキサンチン骨格と結合している場合)

化合物(4)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(2)を化合物(3)と反応させることにより合成することができる(J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999)、J. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。化合物(3)の使用量としては、式(2)の化合物に対して通常1~3当量が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(2)に対して通常1~5当量が挙げられる。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、エーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、これらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10~約50℃の範囲から選択することができる。

【0035】 $R^3$  が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールの場合には上記の製造方法ではうまく反応しないことがある。その場合は、例えば化合物(3)の代わりに2位にニトロ基を有する  $R^3 - X^1$  を用いて反応し(Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1

979)等)、続いてそのニトロ基を水素原子に変換して (Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999)等)、化合物 (4) を製造することもできる。ここで、好ましいX<sup>1</sup>としては例えば塩素原子が挙げられる。さらに、R<sup>3</sup> が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールである化合物 (4) は以下のようにして製造することもできる。



[式中、R<sup>2</sup> は前記と同義である。R<sup>3</sup> は置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールを表す。] 化合物 (a) と R<sup>3</sup> -N=O を例えば無水酢酸中で反応させることによって化合物 (b) を合成することができる (J. Org. Chem. 37, 4464 (1972) 等)。R<sup>3</sup> -N=O の使用量としては、化合物 (a) に対して通常1~5当量が挙げられる。反応温度としては、約120~約180℃の範囲から選択することができる。続いて、化合物 (b) から、製法Aの工程1に記載された方法と同様にして、R<sup>3</sup> が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリール化合物 (4) を合成することができる。

#### 【0036】3) 工程3

化合物 (6) は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (4) を化合物 (5) と反応させることにより合成することができる。化合物 (5) の使用量としては、化合物 (4) に対して通常1~3当量用いる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、アルコ

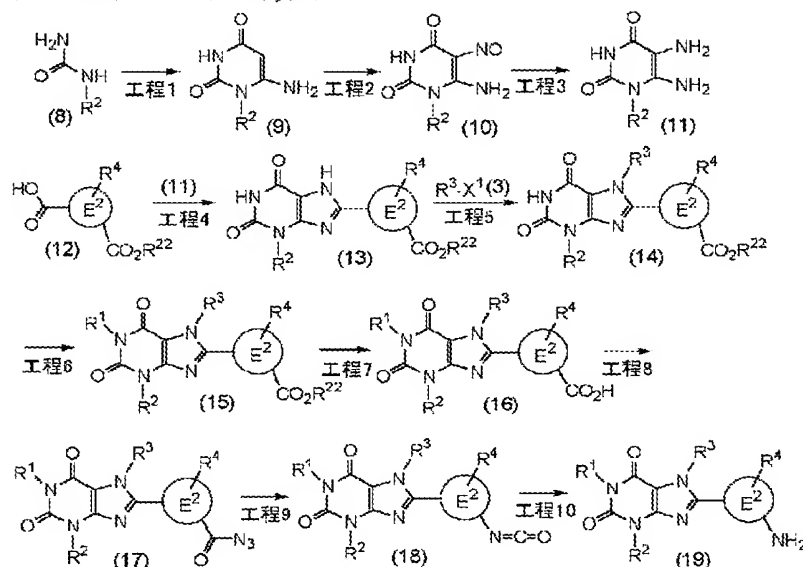
キシアルカリ(ヒートキシカリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (4) に対し通常1~5当量用いる。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、エーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、これらの混合溶媒等が挙げられ、好適にはジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10~約100℃の範囲から選択することができる。

#### 【0037】4) 工程4

化合物 (7) は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物 (6) を環状2級アミンと反応させることにより合成することができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好適にはトリエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (6) に対し通常1~5当量が挙げられる。不活性溶媒としては、アルコール(エタノール、メタノール、イソプロパノール等)、エーテル(1,4-ジオキサン等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50~約120℃の範囲から選択することができる。なお、上記製法Aでは、キサンチン誘導体 (1) をブロム化し、R<sup>3</sup> を導入して化合物 (4) を製造する例を示したが、R<sup>3</sup> を導入してからブロム化することもできる。また、R<sup>2</sup> が水素原子である場合は、化合物 (4) の製造において、一般にR<sup>3</sup> が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

#### 【0038】製法B

(環Eが炭素原子でキサンチン骨格と結合している場合)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同義である。環  $E^2$  は、6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表し、その炭素原子でキサンチン骨格と結合する。該炭化水素環および該ヘテロ環はさらに炭化水素環またはヘテロ環と縮環してもよい。 $R^{2*}$  は、アルキル等を表す。]

#### 【0039】1) 工程1

化合物(9)は、例えば無水酢酸中、化合物(8)とシアノ酢酸を反応させ、無水酢酸を除去後、塩基で処理することによって合成することができる(Eur. J. Med. C 10 hem. 25, 653 (1990)等)。シアノ酢酸の使用量としては、化合物(8)に対して通常1~3当量が挙げられる。反応温度としては、約50~約100°Cの範囲から選択することができる。無水酢酸の除去は、通常、減圧下、加熱して留去することによって行われる。塩基としては、例えば水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられる。水酸化アルカリは、通常10%~30%濃度の水溶液として用いられ、その水溶液を無水酢酸に対し体積比で1~1.5倍使用することができる。塩基で処理する際の反応温度としては、例えば約0~約40°C 20 の範囲から選択することができる。

#### 2) 工程2

化合物(10)は、例えば酢酸水溶液中、化合物(9)と亜硝酸ナトリウムを反応させることによって合成することができる(Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990)等)。亜硝酸ナトリウムの使用量としては、化合物(9)に対して通常1~2当量が挙げられる。水/酢酸の体積比は、通常5~20の範囲から選択することができる。反応温度としては、約5~約30°Cの範囲から選択することができる。

#### 3) 工程3

化合物(11)は、例えばアンモニア水中、化合物(10)とハイドロサルファイトナトリウムを反応させることによって合成することができる(Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990)等)。ハイドロサルファイトナトリウムは、化合物(10)に対して通常3~5当量が用いられる。アンモニア水は、通常10%~30%濃度の溶液として用いられる。反応温度としては、約20~約60°Cの範囲から選択することができる。

#### 【0040】4) 工程4

化合物(13)は、例えば下記ステップ1およびステップ2からなる2段階の反応によって合成することができる。

##### ステップ1

不活性溶媒中、縮合剤を用いて、必要に応じて塩基の存在下、化合物(11)と化合物(12)を縮合させる。縮合剤としては、例えば、実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に記載されているものなどが挙げられ、具体的には、リン酸エステル類(シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等)、カルボジイミ

ド類(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等)、2,2'-ジビリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、リンハライド類( $N$ 、 $N'$ -ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等)、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、2-ハロ-1-低級アルキルビリジニウムハライド類(2-クロロ-1-メチルビリジニウムヨード等)等が挙げられる。塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば $N$ -メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、ピコリン等の有機塩基等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばエーテル(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、非プロトン性溶媒( $N$ 、 $N'$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-70~約80°Cの範囲から選択することができる。

##### 【0041】ステップ2

不活性溶媒中、無機酸、有機酸、または塩基の存在下、ステップ1で合成された化合物から化合物(13)へと変換する。無機酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸等の鉱酸等が挙げられ、水溶液として用いることもできる。有機酸としては、例えば酢酸、プロピオン酸等が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、水溶液として用いることもできる。不活性溶媒としては、エーテル(1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等)、アルコール(エタノール、メタノール、イソプロパノール等)等が挙げられ、有機酸を不活性溶媒として用いることもできる。反応温度としては、約30~約100°C 40 の範囲から選択することができる。ステップ2において、化合物(13)の $R^{2*}$ が脱離した化合物が生成した場合は、"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., p. 966-972, 1989に記載された方法等を用いて、エステル化し、化合物(13)を合成することができる。

##### 【0042】5) 工程5

化合物(14)は、化合物(13)から、製法Aの工程2に記載された方法と同様にして合成することができる。また、製法Aの工程2と同様に、 $R^3$ が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリール

の場合には工程5の製造方法ではうまく反応しないことがある。その場合は、例えば化合物(3)の代わりに2位にニトロ基を有する $R^3-X^1$ を用いて反応し(Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1979)等)、続いてそのニトロ基を水素原子に変換して(Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999)等)、化合物(14)を製造することもできる。ここで、好ましい $X^1$ としては例えば塩素原子が挙げられる。

#### 6) 工程6

化合物(15)は、化合物(14)から、製法Aの工程3に記載された方法と同様にして合成することができる。

#### 7) 工程7

化合物(16)は、塩基存在下、不活性溶媒中、化合物(15)を加水分解することによって合成することができる。塩基としては、水酸化アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)等が挙げられ、通常、その水溶液として使用することができる。不活性溶媒としては、例えばアルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノール等)等が挙げられる。反応温度としては、約50~約120°Cの範囲から選択される。

#### 【0043】8) 工程8

化合物(17)は、例えば不活性溶媒中、化合物(16)のカルボキシル基を活性化し、アジ化ナトリウムと反応させることにより合成することができる(J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。カルボキシル基を活性化する方法としては、通常用いられるものが使用可能であり、例えば、“Comprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., p. 963-976, 1989に記載された方法に従って実施することができる。その際に使用されるカルボキシル基の活性化剤の具体例としては、例えばクロロギ酸アルキル(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸n-ブチル等)、塩化ピバロイル、塩化2,4,6-トリクロロベンゾイル等が挙げられ、好ましくは、クロロギ酸アルキル等が挙げられる。クロロギ酸アルキルを用いるカルボキシル基の活性化方法についてさらに説明すると、クロロギ酸アルキルの使用量としては、例えば化合物(16)に対して1.0~1.5当量の範囲が挙げられる。その際使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、エチルイソプロピルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好ましい塩基としてはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。塩基の使用量としては、例えば化合物(16)に対して1~3当量の範囲が挙げられる。反応溶媒としては、例えばエーテル(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、ケトン(アセトン等)、ハロゲン化炭化水素(塩化メ

チレン等)等が挙げられ、好ましくは、アセトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。反応温度としては、約-20~約30°Cの範囲が挙げられる。化合物(16)のカルボキシル基を活性化後、加えるアジ化ナトリウムの使用量としては、例えば化合物(16)に対して1.0~2.0当量の範囲が挙げられる。アジ化ナトリウムの水溶液を使用することもできる。反応温度としては、約10~約30°Cの範囲が挙げられる。

#### 【0044】9) 工程9

化合物(18)は、不活性溶媒中、化合物(17)を加熱することによって合成することができる(J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。不活性溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)等が挙げられる。反応温度としては、約50~約150°Cの範囲から選択することができる。

#### 10) 工程10

化合物(19)は、不活性溶媒中、化合物(18)を加熱することによって合成することができる(J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。不活性溶媒としては、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応温度としては、約80~約120°Cの範囲から選択することができる。

【0045】以上の反応において、必要に応じて官能基を保護することができる。保護基としては、公知の保護基(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, A Wiley-Interscience Publication(1981))等が使用できる。これらの保護基の導入および脱保護は、公知の方法に従って実施できる。プロドラッグは、常法に従って製造することができる。上記の製造方法に従って、キサンチン誘導体およびそのプロドラッグを製造した場合、ジアステレオマー混合物として得られることがある。その場合には、キサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはその製造中間体において、適当な精製方法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの方法によって各ジアステレオマーを分離、精製することができる。キサンチン誘導体およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸、例えば塩酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などと混合することで、塩にすることができる。また、本発明のキサンチン誘導体およびそのプロドラッグが不整炭素または不整中心を有している場合は、適当な光学分割法、例えば酒石酸等の光学活性な酸と付加塩を形成させた後、分別再結晶することにより光学活性な化合物として得ることもできる。

【0046】本発明の薬剤は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や慢性関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器の拒絶反応抑制、

肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用であることが予期される。

【0047】本発明のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。用量は、年齢、体重等の患者の状態、症状、投与経路により変化するが、通常は成人（体重50kg）に対して、本発明のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を、0.1～1000mg/日、好ましくは1～300mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。また、本発明のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

#### 【0048】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。実施例におけるHPLC保持時間測定のためのHPLCの分析条件は以下のとおりである。

カラム：Puresil C18（登録商標：Waters社製）

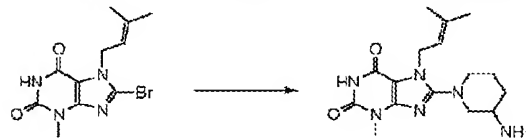
検出波長（UV）：254 nm

流速：1.0 ml/min

移動相：アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸水溶液  
= 10/90～80/20（30 min間グラジエント）

#### 【0049】実施例1

8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン



参考例7で得られた8-ブロモ-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン（415 mg）、3-アミノピペリジン・2塩酸塩（344 mg）、およびトリエチルアミン（552  $\mu$ l）のエタノール（8 ml）溶液を80℃で、30時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、水（100 ml）に注ぎ、酢酸エチル（100 ml）にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：クロロホルム/メタノール= 20/1から5/1）で精製し、目的物（141 mg）を白色固体として得た。

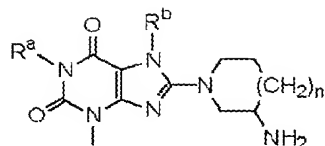
HPLC保持時間：11.46 min.

$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  ppm 5.33-5.30（m, 1H），4.74-4.61（m, 2H），3.58-3.50（m, 1H），3.39-3.32（m, 1H），3.29（s, 3H），3.28-3.18（m, 1H），3.10-3.05（m, 1H），2.96-2.87（m, 1H），2.04-1.95（m, 1H），1.90-1.83（m, 1H），1.73（s, 3H），1.68（s, 3H），1.71-1.49（m, 2H）。

MS（FAB+）333（ $M^+$ +1, 8%）；HRMS（FAB+）calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_5$ , 333.2038, found 333.2039.

【0050】実施例1と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例2～14の化合物を合成した。なお、実施例4の化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。





| 実施例番号 | R <sup>a</sup> | n | R <sup>b</sup>  | 原料参考例番号 |
|-------|----------------|---|-----------------|---------|
| 実施例2  | H              | 1 | ベンジル            | 参考例2    |
| 実施例3  | H              | 1 | 2-メチルベンジル       | 参考例3    |
| 実施例4  | H              | 2 | 2-メチルベンジル       | 参考例3    |
| 実施例5  | H              | 1 | 3-メチルベンジル       | 参考例4    |
| 実施例6  | H              | 1 | 2-フルオロベンジル      | 参考例5    |
| 実施例7  | H              | 1 | 3-フルオロベンジル      | 参考例6    |
| 実施例8  | エチル            | 1 | 3-メチル-2-ブテニル    | 参考例12   |
| 実施例9  | H              | 1 | 2-クロロベンジル       | 参考例8    |
| 実施例10 | H              | 1 | 2-シアノベンジル       | 参考例9    |
| 実施例11 | H              | 2 | 3-メチル-2-ブテニル    | 参考例7    |
| 実施例12 | H              | 1 | 2-トリフルオロメチルベンジル | 参考例10   |
| 実施例13 | H              | 1 | 2-プロモベンジル       | 参考例11   |
| 実施例14 | H              | 2 | 2-クロロベンジル       | 参考例8    |

## 【0051】実施例2

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 7.42-7.20 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H).

MS (FAB+) 355(M<sup>+</sup>+1, 64%); HRMS (FAB+) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> 355.1882, found 355.1887.

## 実施例3

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 7.21-7.09 (m, 3H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.22 (m, 1H).

## 実施例4

HPLC保持時間: 13.11 min.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10.86 (s, 1H), 7.28-7.06 (m, 3H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.38-5.37 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 3H), 1.38-1.27 (m, 1H).

## 実施例5

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 16.1 and 18.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.13 (m, 1H).

## 【0052】実施例6

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 7.24 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 5.40 (dd, J = 16.0 and 22.0 Hz, 2H), 3.

50 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).

## 実施例7

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 7.27 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 5.32 (dd, J = 16.0 and 17.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).

## 実施例8

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 5.36-5.33 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65-3.43 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (FAB+) 361(M<sup>+</sup>+1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> 361.2351, found 361.2379.

## 実施例9

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 7.41-7.39 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.45 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 1H).

## 【0053】実施例10

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 10.97 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 1.0 and 7.7 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 1H), 1.9

3-1.92 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H).

#### 実施例 1 1

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 5.26-5.23 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 2H).

#### 実施例 1 2

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 7.72-7.70 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.55 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 5.50 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H).

#### 実施例 1 3

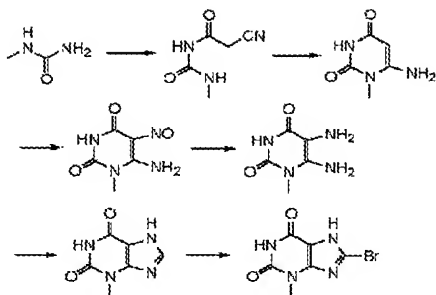
$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 7.60-7.58 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.41 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 17.1$  Hz, 2, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75-1.46 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 1H).

#### 実施例 1 4

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 7.43-7.38 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.53 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 1.89-1.28 (m, 6H).

#### 【0055】参考例 1

8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン



(1) 2-シアノ-N-[(メチルアミノ)カルボニル]アセトアミド

N-メチル尿素 (148.16 g) 及びシアノ酢酸 (184.80 g) の無水酢酸溶液 (500 ml) を 70°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却し、終夜放置した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、白色固体の目的物 (197.46 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 10.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.69 (m, 3H).

MS (EI+) 141( $M^+$ , 62%).

(2) 6-アミノ-1-メチルウラシル

N-メチルシアノアセチル尿素 (197.46 g) の 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (1400 ml) を 70°C で 2 時間攪拌した。室温に冷却し、濃塩酸を加えて液性を pH 6.0 に調整した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、白色固体の目的物 (92.43 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 10.32 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).

MS (EI+) 141( $M^+$ , 100%).

(3) 6-アミノ-1-メチル-5-ニトロソウラシル

-5°C 下、6-アミノ-1-メチルウラシル (92.02 g) 及び酢酸 (120 ml) を水 (1500 ml) に懸濁させ、亜硝酸ナトリウム (49.48 g) の水溶液 (100 ml) を滴下して 1 時間攪拌した。その後徐々に室温に昇温し、4 時間攪拌した。再び 0°C に冷却して 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、水を含んだ赤紫色の粗生成物 (168.64 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 12.91 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).

MS (EI+) 170( $M^+$ , 100%).

【0055】(4) 5,6-ジアミノ-1-メチルウラシル

(3) で得られた粗生成物の 6-アミノ-1-メチル-5-ニトロソウラシル (168.64 g) を 28% アンモニア水 (1000 ml) に懸濁させ、亜ジチオン酸ナトリウム (390 g) を室温 2 時間かけて徐々に加えた。50°C で 1 時間攪拌し、その後室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥して白色固体の目的物 (105.41 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 10.54 (br, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

MS (EI+) 156( $M^+$ , 100%).

(5) 3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

5,6-ジアミノ-1-メチルウラシル (105.41 g) 及びオルトギ酸トリエチル (500 ml) のジメチルホルムアミド (500 ml) 溶液に、濃塩酸 (4 ml) を加えて 120°C で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ジメチルホルムアミド (300 ml) 続いてジエチルエーテル (300 ml) で洗浄した。減圧乾燥して白色固体の目的物 (83.00 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 13.50 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.37 (s, 3H).

MS (EI+) 166( $M^+$ , 100%).

(6) 8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

窒素雰囲気下、3-メチルキサンチン (16.61 g) 及び酢酸ナトリウム (16.41 g) の酢酸溶液 (300 ml) に、室温で臭素 (6.15 ml) を滴下して 65°C で 3 時間攪拌した。

10°C に冷却した後、水 (200 ml) を加えて 30 分間攪拌し

た。析出した固体を濾取して、酢酸-水(1:1, 100 ml)、つづいてジエチルエーテル(200 ml)で洗浄した。減圧乾燥後、白色固体の目的物(17.12 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 14.31 (br, 1H), 11.21 (s, 1H), 3.32 (s, 3H)。

MS (EI+) 244( $M^+$ , 100%)。

#### 【0056】参考例2

#### 7-ベンジル-8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

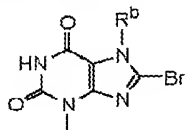


25°C下、参考例1で得られた8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン(3.13 g)、ベンジルクロライド(1.46 ml)、炭酸カリウム(1.76 g)、ジメチルホルムアミド(80 ml)の混合物を22時間攪拌した。反応混合物を、飽和食塩水(300 ml)に移し、酢酸エチル(200 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムおよびエーテルから再結晶し、目的物(333 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 3.32 (s, 3H)。

MS (FAB+) 335( $M^+$ +1, 6%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4\text{Br}$  335.0143, found 335.0155。

【0057】参考例2と同様の方法で、参考例3～参考例11の化合物を合成した。



参考例番号

$R^b$

|       |                 |
|-------|-----------------|
| 参考例3  | 2-メチルベンジル       |
| 参考例4  | 3-メチルベンジル       |
| 参考例5  | 2-フルオロベンジル      |
| 参考例6  | 3-フルオロベンジル      |
| 参考例7  | 3-メチル-2-ブテニル    |
| 参考例8  | 2-クロロベンジル       |
| 参考例9  | 2-シアノベンジル       |
| 参考例10 | 2-トリフルオロメチルベンジル |
| 参考例11 | 2-プロモベンジル       |

#### 【0058】参考例3

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.31 (s, 1H), 7.31-7.06 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

#### 参考例4

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19-7.00 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.33

(s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

#### 参考例5

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.35 (s, 3H)。

#### 参考例6

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.36 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 3.35 (s, 3H)。

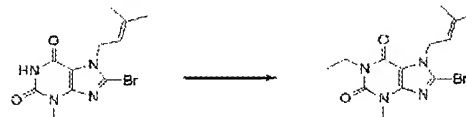
#### 10 参考例7

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 7.98 (s, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

MS (FAB+) 313( $M^+$ +1, 15%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4\text{Br}$  313.0300, found 313.0297。

#### 【0059】参考例12

#### 8-ブロモ-1-エチル-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン



5°C下、参考例7で得られた8-ブロモ-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン(800 mg)のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に対し、水素化ナトリウム(153 mg, 60%油性)を加え、15分間攪拌した。ヨウ化エチル(306  $\mu$ l)を加え、25°C下、1時間攪拌した。反応溶液を、飽和食塩水(200 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、50°C下、減圧乾燥し、目的物(493 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 5.31-5.27 (m, 1H), 4.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.07 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

MS (FAB+) 341( $M^+$ +1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4\text{Br}$  341.0613, found 341.0604。

#### 【0060】試験例

#### 40 ウシ血漿中DPP-IVに対する阻害作用の測定方法

DPP-IV酵素を含むウシ血漿をアッセイバッファー(25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9)にて希釈し、50 $\mu$ lをマイクロアッセイプレートに添加する。化合物溶液1 $\mu$ lを添加、混合し、室温にてインキュベートした。基質(Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所)をアッセイバッファーにて0.2mMに希釈し50 $\mu$ lを添加、攪拌し、室温にてインキュベーションした後、25%酢酸水溶液100 $\mu$ lを添加して反応を停止させた。蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。基

質溶液添加前にあらかじめ25%酢酸水溶液を添加して反応を停止させたバックグラウンドウェルと化合物を添加しないコントロールウェルの蛍光強度の差を100%とし、化合物添加ウェルの蛍光強度を内挿し、化合物添加時の残存酵素活性を相対値として算出した。複数濃度の化合物添加時の相対残存酵素活性値から、酵素活性を50%阻害する化合物濃度を $IC_{50}$ 値として算出した。実施例2および4の化合物、並びに比較化合物としてWO 02/02560の実施例61の化合物を、本試験に供した。その結果を表1に示す。

【表1】

＊

| 化合物      | $IC_{50}$ (nM) |
|----------|----------------|
| 実施例2の化合物 | 75             |
| 実施例4の化合物 | 21             |
| 比較化合物    | 900            |

【0061】

【発明の効果】本発明によって、DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

10

＊

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターマコード (参考)

A 6 1 P

3/04

A 6 1 P

3/04

3/10

3/10

13/08

13/08

19/02

19/02

29/00

1 0 1

29/00

1 0 1

31/18

31/18

35/04

35/04

37/00

37/00

37/06

37/06

41/00

41/00

43/00

1 0 1

43/00

1 0 1

1 1 1

1 1 1

1 2 3

1 2 3